

DIE OXIDATION VON KETONKÖRPERN BEI
NORMALEN UND DIABETISCHEN RATTEN

VON

CLAUDIA MUSSGNUG

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DIE OXIDATION VON KETONKÖRPERN BEI NORMALEN UND
=====

DIABETISCHEN RATTEN

=====

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

CLAUDIA MUSSGNOG

aus Thale/Harz

Mainz 1971

Dekan: Professor Dr. K.H. Bäßler
Referent: Professor Dr. K.H. Bäßler

Tag der mündlichen Prüfung:
9. November 1972



gesamtherstellung
ditters bürodienst
mainz

EINLEITUNG

Beim normal ernährten Menschen oder Versuchstier findet man eine sehr geringfügige Ketogenese. Die Konzentration an Ketonkörpern im Plasma liegt unterhalb von 1 mg%.

Unter besonderen Bedingungen kann aber der Ketonkörper-spiegel auf das Hundertfache ansteigen, obwohl gleichzeitig durch die Niere ein großer Teil aus dem Organismus eliminiert wird.

Die Entstehung der Ketonkörper wird in der Hauptsache durch Lipolyse bedingt; als Endglieder der β -Oxidation freier Fettsäuren entsteht in der Leber Acetyl-CoA, und durch sekundäre Zusammenlagerung wird über Hydroxymethylglutaryl-CoA freie Acetessigsäure gebildet. Sie wird über eine NAD^+ -abhängige β -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase zu β -Hydroxybutyrat (β -HOB) reduziert. Die Leber gibt diese Verbindungen ins Blut, sie gelangen in die peripheren Organe und werden dort verwertet. (1)

Normalerweise wird Acetoacetat (AcAc) von Skelettmuskel, Diaphragma und Niere über die Bildung von Acetoacetyl-CoA (AcAc-CoA) gut verwertet. Das wichtigste Enzym für diese "Reaktivierung" ist die Succinyl-CoA-AcAc-Transferase, welche das CoASH vom Succinyl-Rest auf AcAc überträgt.

Eine zweite Möglichkeit besteht in der direkten Reaktion des CoASH mit AcAc unter ATP-Verbrauch durch das Enzym Thiokinase. Als nächster Schritt kann die AcAc-CoA-Verbindung in 2x Acetyl-CoA gespalten und in den Citrat-Zyklus eingeschleust werden.

Absinken des Blutzuckerspiegels im Hunger führt zu gesteigerter Lipolyse im Fettgewebe. Das erhöhte Angebot unveresterter Fettsäuren an die Leber führt dort zu gesteigerter Ketonkörperbildung. Die physiologische Rolle der Ketonkörper im Hunger ist darin zu sehen, daß sie zusammen mit unveresterten Fettsäuren Brennstoff für periphere Organe (Skelettmuskel, Herzmuskel und Niere) liefern, die ihren Glucoseverbrauch fast vollständig einstellen. Die Glucose, die bei Hunger durch Gluconeogenese aus Aminosäuren in der Leber entsteht, steht somit ausschließlich den obligat glucoseabhängigen Geweben (insbesondere dem Gehirn) zur Verfügung, und ein excessiver Proteinabbau zum Zwecke der Gluconeogenese unterbleibt, solange der Fettvorrat reicht. (2)

Als Ursachen einer gesteigerten Ketogenese kennen wir in der Hauptsache Glucosemangel (Hunger, acetonämisches Erbrechen) und Glucoseverwertungsstörungen (hauptsächlich Diabetes mellitus). Beide Ursachen führen zu einer gesteigerten Lipolyse, welche ja Voraussetzung für die Anlieferung von Acetyl-CoA ist:

Einmal durch das fehlende Glycerophosphat aus dem Kohlenhydratabbau im Fettgewebe, zum anderen durch die fehlende Hemmwirkung des Insulins auf die Lipolyse bei Diabetes mellitus.

Zwischen der Hungerketose und der diabetischen Ketose besteht ein wichtiger Unterschied: während die Ketose bei Hunger stabil ist, d.h. eine Entgleisung des Stoffwechsels in der Regel nicht vorkommt, neigt die diabetische Ketose unbehandelt zum Aufschaukeln der Ketonkörper im Blut und zum diabetischen Koma. Als eine mögliche Ursache kommt eine verminderte Verwertung von AcAc in der Peripherie bei Diabetes mellitus in Betracht.

Zur Frage der verminderten Verwertung fanden C. BEATTY und Mitarb. (3, 4) durch Experimente in vitro, daß die Skelet- und Diaphragmamusculatur diabetischer Ratten einen geringeren Verbrauch an AcAc zeigt, als die entsprechende Muskulatur der Kontrolltiere. Bei Hunger-
ratten dagegen ergab sich keine Beeinträchtigung der Verwertung. Die Autoren fanden außerdem einen Anstieg des Verbrauches bei Zugabe von Insulin und Glucose. (5) Daraus ergab sich für sie der Schluß, daß eine Ketoazidose nicht nur durch vermehrte Produktion der Ketonkörper in der Leber (ca. 5 % des Körpergewichts), sondern auch durch eine verminderte Verwertung in der Muskulatur (ca. 40 % des Körpergewichts) zustandekommen kann. Somit kommen zwei Möglichkeiten in Betracht, den Ketonkörperspiegel zu senken:

Erstens über die Drosselung der Produktion in der Leber, zweitens über die Stimulierung der Verwertung in der Peripherie.

Untersuchungen zur Frage, ob die antiketogene Wirkung von Kohlenhydraten und verwandten Verbindungen über eine Stimulierung der Verwertung oder lediglich über eine Drosselung der Ketonkörperproduktion zustandekommt, haben folgendes ergeben (BÄSSLER, unveröffentlicht): Glucose, Fructose, Sorbit und Xylit wirken in einer Dosierung von 0,75 g/kg/Std nur über eine Drosselung der Ketonkörperproduktion antiketogen. Bei der doppelten Dosierung bewirkt Glucose -nicht aber die anderen Kohlenhydrate- zusätzlich eine Steigerung der Geschwindigkeit der Ketonkörperverwertung um 10 - 20 %. Diese Schlüsse wurden aus entsprechenden Änderungen der stationären Blutspiegel im Umsatzgleichgewicht bei Dauerinfusion gezogen. Diese Methodik ist zu umständlich und aufwendig, um die für eine statistische Sicherung der Ergebnisse erforderliche Anzahl von Versuchen durchzuführen. Für die in vorliegender Arbeit zu klärenden Fragen wird daher eine einfachere Versuchsanordnung gewählt: unter verschiedenen experimentellen Bedingungen wird die Ausatmung von $^{14}\text{CO}_2$ während kontinuierlicher intravenöser Dauerinfusion von 3- ^{14}C - β -Hydroxybutyrat gemessen.

PROBLEMSTELLUNG

Es sollten folgende Fragen geklärt werden:

1. Bestehen Unterschiede in der Geschwindigkeit der Oxidation intravenös infundierter Ketonkörper zwischen normalen und diabetischen Ratten?
2. Läßt sich die in der Einleitung erwähnte Steigerung der Ketonkörperverwertung bei gesunden Ratten durch hohe Glucosedosen (1,5 g/kg/Std) in der hier verwendeten Versuchsanordnung statistisch sichern?

Falls ja, ist dieser Effekt auf Insulinausschüttung oder auf Glucose selbst zurückzuführen?

3. Hat Insulin einen Effekt auf die Ketonkörperoxidation

a) bei normalen

b) bei diabetischen Ratten?

MATERIAL UND METHODEN

Die Versuchstiere waren männliche Ratten der Versuchstierzucht S. IVANOVAS in Kisslegg/Allgäu. Das Gewicht der in den Versuch kommenden Tiere lag bei gesunden Ratten zwischen 200 und 320 g, bei diabetischen Tieren zwischen 175 und 300 g. Diabetes wurde erzeugt durch i.v.-Injektion von 50 mg/kg Streptozotocin (6, 7). (Der deutschen Vertretung der Upjohn GmbH., Weinheim/Bergstr. danken wir für die Überlassung dieser Substanz).

Die diabetischen Tiere kamen etwa 14 Tage nach der Injektion von Streptozotocin in den Versuch mit Blutzuckerspiegeln von 200 - 620 mg%. Das Fettgewebe war zu diesem Zeitpunkt schon fast völlig aufgebraucht.

3-¹⁴C-DL- β -Hydroxybutyrat wurde von Buchler u. Co., Ffm. bezogen. Die spezifische Aktivität betrug 11,8 mC/mMol.

Nicht markiertes Na-DL- β -Hydroxybutyrat stammte von Serva Entwicklungslabor, Heidelberg.

Carb-D-Sil stammte von NEN-Chemicals, GmbH, Dreieichenhain.

Die übrigen Komponenten der Scintillatormischung wurden von Packard, Ffm. bezogen. Alle weiteren Chemikalien stammten von E. Merck, Darmstadt.

Die Blutzuckerbestimmung erfolgte enzymatisch mit Glucose-oxidase/Peroxidase (Testpackungen Boehringer, Mannheim).

Bei den mit Äther narkotisierten Ratten wurde die untere Hohlvene freipräpariert und ein Katheter eingelegt. Anschließend wurden die Versuchstiere einzeln in einer geschlossenen Glasapparatur untergebracht; durch eine Wasserstrahlpumpe wurde ein pro Zeiteinheit konstanter Luftstrom durch die Gefäße gesaugt. Das CO_2 der Ausatemluft wurde dabei in Waschflaschen mit 2-molarer KOH aufgefangen. Durch einen Anhang an der Glasapparatur wurde der Harn gesammelt. Jede Ratte erhielt durch eine Infusionspumpe (UNITA I Braun, Melsungen) in einem Infusionsvolumen von 0,9 ml/Std 30 μMol β -Hydroxybutyrat/min/kg. Je nach Versuchsanordnung wurden dieser Infusion nach 5 Stunden (nach Erreichen einer konstanten CO_2 -Ausscheidung) zusätzlich Glucose und/oder Insulin in verschiedener Dosierung zugesetzt, die in den Tabellen der Ergebnisse jeweils angegeben ist. Der infundierten β -Hydroxybutyrat-Lösung wurde 3- C^{14} - β -Hydroxybutyrat in einer gewichtslosen Menge zugesetzt, so daß die Radioaktivität der infundierten Lösung zwischen 0,317 und 0,623 $\mu\text{C/ml}$ lag. Die Waschflaschen mit der KOH wurden stündlich gewechselt, je 1 ml der KOH mit dem absorbierten CO_2 in die Scintillatorflüssigkeit gegeben und anschließend im Flüssigkeits-Scintillations-Spektrometer Tri-Carb Mod. 314 X der Fa. Packard Instr., La Grange III die Radioaktivität in Prozent der Zufuhr ermittelt.

Zur Frage der CO_2 -Absorption wurden einige Vorversuche durchgeführt: wir prüften die Absorptionsfähigkeit von Hyamin, Phenäthylamin, Äthanolamin und KOH. Dazu wurden die Waschflaschen hintereinandergeschaltet; die zu prüfende Substanz befand sich in der vorderen, Hyamin in der nachgeschalteten Reihe, um eventuell nicht absorbiertes CO_2 noch aufzufangen.

Es zeigte sich, daß Hyamin und Phenäthylamin so gut wie alles CO_2 absorbierten, für praktische Zwecke waren sie aber zu teuer. Äthanolamin absorbierte schlecht, KOH gut, so daß uns KOH als gutes und billiges Absorptionsmittel für unsere Versuche geeignet erschien.

Als Scintillatorflüssigkeit verwandten wir eine wassermischbare Zusammensetzung nach BRAY (8), in der Modifikation nach DUNCOMBE und RISING (9) mit Carb-D-Sil-Zusatz. Wir erreichten damit eine ausreichend stabile Emulsion der KOH in der Scintillatorflüssigkeit.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte im t-Test nach STUDENT, wenn möglich im Paarvergleich.

ERGEBNISSE

1. Vergleich der Ketonkörperoxidation bei gesunden und diabetischen Ratten.

Wie unter Methodik angegeben, erhielten die Ratten eine Dauerinfusion mit radioaktivem DL- β -Hydroxybutyrat. Nach 2 Stunden hatte sich ein Gleichgewicht der CO_2 -Ausscheidung eingestellt.

In TABELLE I sind die Mittelwerte der CO_2 -Ausatmung bei gesunden und diabetischen Ratten gegenübergestellt.

Es zeigt sich, daß der Mittelwert der CO_2 -Ausatmung bei den gesunden Ratten um fast 10 % höher liegt, als bei den diabetischen. Die Geschwindigkeit der Oxidation intravenös infundierter Ketonkörper ist also bei normalen Ratten signifikant höher.

2. Prüfung der Steigerung der Ketonkörperverwertung bei gesunden Ratten durch Zusatz von hohen Glucosedosen (1,5 g/kg/Std).

Die Ratten erhielten 5 Stunden lang $30 \mu\text{Mol}$ β -Hydroxybutyrat/min/kg; dann weitere 4 Stunden zusätzlich 1,5 g Glucose/Std/kg.

In TABELLE II werden die stündlich ausgeatmeten C^{14}O_2 -Aktivitäten in Prozent der zugeführten Aktivität angeführt.

Aus den Ergeonissen geht hervor, daß es bei normalen Ratten bei Zufuhr hoher Glucosedosen zu einer statistisch signifikanten Steigerung der Ketonkörperverwertung kommt. Es ergibt sich nun die Frage, ob dieser Effekt auf Insulinausschüttung oder auf die Glucose selbst zurückzuführen ist.

3. Effekt des Insulins auf die Ketonkörperperoxidation

- a) bei gesunden
- b) bei diabetischen Ratten.

Es wurden diabetischen und normalen Ratten nach 5-stündiger Infusion von $30 \mu\text{Mol } \beta\text{-Hydroxybutyrat/min/kg}$ weitere 4 Stunden lang $0,75 \text{ g Glucose/Std/kg} + 0,09 \text{ IE Insulin/Std/kg}$ infundiert. Die so niedrige Glucosemenge, die allein keinen Effekt auf die Ketonkörperperoxidation hat, sollte bei den diabetischen Tieren ein Absinken des Blutzuckerspiegels und damit einen hypoglykämischen Zustand vermeiden.

TABELLE III zeigt die stündlich ausgeatmeten C^{14}O_2 -Aktivitäten in Prozent der zugeführten Radioaktivität bei gesunden Ratten vor und nach Zusatz von Insulin und Glucose, TABELLE IV zeigt die Aktivitäten bei diabetischen Ratten vor und nach Zusatz von Insulin und Glucose.

Es zeigt sich, daß bei gesunden Ratten durch Insulinzugabe keine Steigerung der Ketonkörperperoxidation eintritt, bei diabetischen dagegen eine Steigerung um ca. 10 %. Die Verwertung der Ketonkörper hat sich bei den diabetischen Ratten wieder normalisiert.

Insulin hat bei gesunden Tieren keinerlei Effekt auf die Ketonkörperperoxidation. Der in TABELLE II dargestellte Anstieg der Oxidation bei Zufuhr hoher Glucosedosen muß also auf einen noch nicht bekannten Mechanismus der Glucose selbst zurückzuführen sein.

DISKUSSION

Der jahrzehntelange Streit um die Frage, ob die Ursache für eine Hungerketose oder diabetische Ketoazidose in einer Überproduktion oder Unterverwertung der Ketonkörper zu suchen sei, ist in den letzten Jahren zugunsten der Überproduktion entschieden worden. Man kennt heute im wesentlichen die zugrundeliegenden Mechanismen: Hormonelle und metabolisch bedingte Stimulierung der Lipolyse, gesteigerter Fettsäureeinstrom in die Leber, gesteigerte Acetyl-CoA-Produktion, Konkurrenz von Glucoseogenese und Citratsynthese um Oxalacetat und dadurch bedingte Ableitung eines wesentlichen Anteils von Acetyl-CoA vom Citronensäure-Zyklus weg zur Ketonkörperbildung. (10)

Man weiß auch um die physiologische Bedeutung dieser gesteigerten Ketonkörperbildung: die Leber stellt peripheren Geweben Ketonkörper als Brennstoff zur Verfügung, wie sie dem Gehirn und den Blutzellen Glucose zur Verfügung stellt.

Ungeklärt ist aber noch immer, warum eine Hungerketose beim Erwachsenen stabil bleibt, während die unehandelte diabetische Ketose progressiv verläuft und im Coma diabeticum endet. Es sind deshalb immer wieder Vermutungen laut geworden, daß bei der diabetischen Ketoazidose im Gegensatz zur Hungerketose doch wohl auch eine zusätzliche Verwertungsstörung für Ketonkörper im Spiel sei. Dafür sprechen auch die in der Einleitung erwähnten Untersuchungen von BEATTY et al. (3, 4), die allerdings nur mit Muskelschnitten in vitro durchgeführt wurden. Ent-

sprechende Versuche am Ganztier sind bisher noch nicht publiziert. Es ist lediglich von BÄSSLER und Mitarb. festgestellt worden, daß diabetische Ratten eine andere Blutspiegelcharakteristik aufweisen, als hungernde gesunde Tiere. Während bei letzteren der Blutspiegel linear mit der Infusionsrate an Ketonkörpern ansteigt bis zur Grenze der Umsatzkapazität (11), steigt bei diabetischen Tieren der Blutspiegel rascher an als die Infusionsrate. Die Utilisation der Ketonkörper wird also bei diabetischen Tieren mit zunehmenden Blutspiegeln relativ schlechter.

Auch mit der in dieser Arbeit vorgelegten Methode, die nur eine Fraktion des Umsatzes untersucht, nämlich die Oxidation der Ketonkörper zu CO_2 , zeigt sich eine gewisse Einschränkung der Ketonkörperoxidation bei diabetischen Ratten. Diese Einschränkung ist nicht erheblich, sie ist vor allem nicht so groß, wie man sie erwarten würde, wenn man die Versuche von BEATTY (3, 4) einfach auf das Ganztier extrapoliert, aber sie kann immerhin als ein Faktor zu den Besonderheiten des diabetischen Ketonkörperstoffwechsels beitragen. Die Untersuchung zeigt auch wieder, daß eine quantitative Extrapolation von in vitro-Versuchen mit Gewebspräparaten auf den intakten Organismus nicht ohne weiteres möglich ist.

Insulin normalisiert den eingeschränkten Ketonkörperumsatz wieder. Bei gesunden Tieren dagegen hat Insulin keinen Einfluß auf die Ketonkörperoxidation.

Erstaunlich ist der Einfluß hoher Glucosedosen auf die Ketonkörperperoxidation bei gesunden Tieren; ein Effekt, der nicht etwa über eine Insulinausschüttung zu erklären ist, wie entsprechende Versuche mit Insulin zeigen. Eine Erklärung des Effekts ist zunächst noch nicht möglich. Möglicherweise ist aber der Effekt am Fettgewebe lokalisiert, denn SÖLING (12) hat am Fettgewebe eine Steigerung der Aufnahme von β -Hydroxybutyrat durch hohe Glucosekonzentration beobachtet.

Eine praktische Bedeutung hat der Befund wohl nicht; einmal wegen der hohen Glucosedosierung, die dazu erforderlich ist, um vor allem, weil er nur beim gesunden Tier funktioniert.

Alles in allem läßt sich sagen, daß bei der diabetischen Ketose wie allgemein angenommen die Ketonkörperproduktion als Ursache für die Ketoazidose im Vordergrund steht; daß aber daneben im Gegensatz zur Hungerketose eine geringere Verwertung auch eine Rolle spielt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Oxidation von 3-¹⁴C-markierter β -Hydroxybuttersäure wurde bei gesunden und diabetischen Ratten unter verschiedenen Bedingungen in Dauerinfusionsversuchen verglichen. Ausgeatmetes ¹⁴CO₂ wurde quantitativ aufgefangen und im steady-state in Prozent der zugeführten Radioaktivität bestimmt.

Die Oxidationsrate ist bei diabetischen Ratten um durchschnittlich 10 % geringer als bei gesunden Tieren.

Insulin normalisiert diese verringerte Ketonkörperoxidation bei diabetischen Ratten, steigert sie aber nicht über die normalen Werte bei gesunden Tieren hinaus.

Hohe Glucosedosen (Infusion von 1,5 g/std/kg) steigern bei gesunden Ratten die Geschwindigkeit der β -Hydroxybutyratoxidation um durchschnittlich 10 %. Dieser Effekt ist nicht durch eine Insulinausschüttung zu erklären, da Insulin bei gesunden Tieren keine Wirkung auf die Ketonkörperoxidation hat.

Die halbe Dosierung an Glucose (0,75 g/std/kg) hat keine Wirkung.

Alle beschriebenen Unterschiede sind statistisch signifikant.

Schlußfolgerung aus den Versuchen: An der diabetischen Ketoazidose ist neben der Überproduktion an Ketonkörpern auch eine geringe Verwertungsstörung beteiligt.

TABELLE I

Vergleich der Ketonkörperperoxidation bei gesunden und diabetischer Ratten. (Versuchsordnung wie unter Methodik beschrieben). Die Ratten erhielten über 5 Stunden in einem Infusionsvolumen von 0,9 ml/Std 30 μ Mol β -Hydroxybutyrat/min/kg. Die Zahlen bedeuten die stündlich ausgeatmeten $C^{14}O_2$ -Aktivitäten in Prozent der zugeführten Aktivität.

Gesunde Ratten		Diabetische Ratten	
Versuch Nr.	Ausgeatmete Aktivität in % der zugeführten Aktivität	Versuch Nr.	Ausgeatmete Aktivität in % der zugeführten Aktivität
1.	63	1.	41
2.	56	2.	43
3.	64	3.	40
4.	55	4.	50
5.	56	5.	40
6.	50	6.	47
7.	53	7.	46
8.	60	8.	38
9.	60	9.	54
10.	53	10.	51
11.	48	11.	56
12.	54	12.	51
13.	47	13.	44
14.	40	14.	40
15.	60	15.	45
16.	58	16.	47
17.	65	17.	55
18.	73	18.	55
19.	71	19.	41
20.	50	20.	42
21.	55	21.	43
22.	58	22.	46
23.	48	23.	47
24.	48	24.	43
25.	46	25.	61
		26.	38
		27.	46
		28.	54
		29.	47
		30.	48
		31.	47
Mittelwert	55,28		46,71
Standardabweichung:	8,15		5,81
Signifikanz des Unterschieds der Mittelwerte zwischen gesunden und diabetischen Ratten:			
P < 0,001			

TABELLE II

Prüfung der Steigerung der Ketunkörperverwertung bei gesunden Ratten durch Zufuhr hoher Dosen von Glucose (1,5 g/kg/Std) (Versuchsanordnung siehe unter Methodik).

Die Ratten erhielten 5 Stunden lang 30 μ Mol β -Hydroxybutyrat/min/kg, dann weitere 4 Stunden zusätzlich 1,5 g Glucose/min/kg. Es werden die stündlich ausgeatmeten $C^{14}O_2$ -Aktivitäten in Prozent der zugeführten Aktivität angegeben.

Versuch Nr.	Ausgeatmete Aktivität in % der zugeführten Aktivität	
	vor Glucosezusatz	nach Glucosezusatz
1.	63	56
2.	56	75
3.	64	54
4.	55	76
5.	56	74
6.	51	62
7.	53	67
8.	60	73
9.	52	64
10.	55	62
11.	41	54
12.	35	46
Mittelwert:	53,33	63,58
Standardabweichung:	8,38	9,77
Signifikanz des Unterschieds der Mittelwerte:	P < 0,001	

TABELLE III

Wirkung des Insulins auf die Ketonkörperoxidation bei gesunden Ratten. (Versuchsanordnung wie unter Methodik angegeben). Die Ratten erhielten nach 5-stündiger Infusion von 30 μMol D-Hydroxybutyrat/min/kg weitere 4 Stunden zusätzlich 0,75 g Glucose/min/kg + 0,09 IE Insulin/Std/Kg. Die stündlich gemessenen C^{14}O_2 -Aktivitäten in Prozent der zugeführten Aktivität ergaben folgende Werte:

Versuch Nr.	Ausgeatmete Aktivität in % der zugeführten Aktivität	
	vor Zusatz von Insulin + Glucose	nach Zusatz von Insulin + Glucose
1.	58	42
2.	65	76
3.	73	72
4.	71	72
5.	50	47
6.	55	52
7.	58	46
8.	48	52
9.	48	48
10.	46	42
Mittelwert:	57,20	54,90
Standardabweichung:	9,74	13,20
Signifikanz des Unterschieds der Mittelwerte: $P = 0,3 - 0,4$ (n.S.)		

TABELLE IV

Wirkung des Insulins auf die Ketonkörperperoxidation bei diabetischen Ratten. (Versuchsanordnung wie unter Methodik angegeben).

Ebenso wie die gesunden Tiere erhielten die diabetischen Ratten 5 Stunden lang eine Infusion mit $30 \mu\text{mol}$ β -Hydroxybutyrat/min/kg; danach über 4 Stunden zusätzlich $0,75 \text{ g}$ Glucose/min/kg + $0,09 \text{ IE}$ Insulin/Std/kg. Die niedrige Glucosemenge sollte bei den diabetischen Tieren ein Absinken des Blutzuckerspiegels und damit einen hypoglykämischen Zustand vermeiden. Die stündlich ausgeatmeten C^{14}O_2 -Aktivitäten werden in Prozent der zugeführten Aktivität angegeben.

Versuch Nr.	Ausgeatmete Aktivität in % der zugeführten Aktivität	
	vor Zusatz von Insulin + Glucose	nach Zusatz von Insulin + Glucose
1.	41	56
2.	42	54
3.	43	55
4.	46	59
5.	47	58
6.	51	72
7.	47	56
8.	48	56
9.	47	53
10.	43	56
Mittelwert:	46,50	54,30
Standardabweichung:	5,66	6,22
Signifikanz des Unterschieds der Mittelwerte: $P < 0,001$		

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) WIELAND, O.: Ketogenesis and its Regulation.
In: Advances in Metabolic Disorders.
Hrsg.v.R. LEVINE und R. LUFT,
3. Bd., Academic Press, New York
1968, S. 1 - 48.

- 2) CAHILL, G.F. jr. and Some observations on carbohydrate
O.E. OWEN: metabolism in man.
In: Carbohydrate metabolism and its
disorders. Hrsg.v. F. DICKENS, P.J.
RANDLE and W.J. WHELAN, 1. Bd.,
Academic Press, New York 1968,
S. 497 - 522.

- 3) BEATTY, C.H., Acetoacetate and glucose uptake by
R.D. PETERSON, diaphragm and skeletal muscle from
R.M. BOCEK and control and diabetic rats.
E.S. WEST: J.Biol.Chem., 234 (1959), S. 11 - 15.

- 4) BEATTY, C.H., Acetoacetic acid metabolism by skele-
A. MARCO, tal muscle fibres from control and
R.D. PETERSON, diabetic rats.
R.M. BOCEK and J.Biol.Chem., 231, (1960), S. 2774-2777
E.S. WEST:

- 5) BEATTY, C.H., The effect of insulin and deprivation
R.D. PETERSON, of food on metabolism of acetoacetic
R.M. BOCEK and acid by muscle.
E.S. WEST: J.Biol.Chem., 239, (1964), S. 2106-2109

- 6) JUNOD, A., Studies of the diabetogenic action of
A.F. Lambert, streptozotocin. Proc.Soc.exp.
L. ORCI, Biol.med., 12, (1967), S. 201 - 205.
R. PICTET,
A.E. GONET and
A.E. RENOLD:

- 7) HAAKE, H.: Erzeugung eines Diabetes mellitus
mittels Streptozotocin bei Ratten.
Klin.Wschr. 47, (1969), S. 437 - 438.

- 8) BRAY, G.A.: A simple efficient liquid scintilla-
tor for counting aqueous solutions in
a liquid scintillation counter.
Analyt.Biochem., 1, (1960), S. 279-285.

- 9) DONCOMBE, W.G. and
T.J. RISING: Scintillation counting of $^{14}\text{CO}_2$ from
in vitro systems. A somparison of some
trapping agents.
Analyt.Biochem., 30, (1969), S. 275-278.

- 10) KREBS, H.A.: The regulation of the release of keto-
ne bodies by the liver. Advances in
Enzyme Regulations.
Hrsg.v.G. WEBER, 4. Bd., Pergamon Press
Oxford 1966, S. 339 - 353.

- 11) BASSLER, K.H.,
G. WAGNER und
B. HEICKE: Dynamik des Ketonkörperstoffwechsels
bei gesunden Ratten.
Z.ges.exp.Med., 153, (1970), S. 131-135.

- 12) SÖLING, H.D.: Zur Autonomie des Ketonkörperstoff-
wechsels. In: Pathogenese des Diabetes
mellitus.
Hrsg.v. E. KLEIN, Springer-Verlag,
Heidelberg 1967, S. 6 - 13.

.....

L e b e n s l a u f

Am 18.12.1947 wurde ich als Tochter des Universitätsprofessors Dr. Hans Joachim Berthold und seiner Ehefrau Dr. Ruth Berthold geb. Nobbe in Thale /Harz geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule und anschließend die Elisabeth-von-Thüringen-Schule in Köln. Ende 1958 zogen wir nach Mainz, wo ich auf das Frauenlob-Gymnasium überwechselte.

Im Oktober 1966 legte ich dort die Reifeprüfung ab und begann im November 1966 das Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz. 1968 wurde ich in die Studienstiftung des Deutschen Volkes aufgenommen. Im Frühjahr 1969 bestand ich das Physikum.

Anfang 1970 heiratete ich den Assistenzarzt Dr. Hermann Mußnug.

Das medizinische Staatsexamen werde ich voraussichtlich im Sommer-Semester 1972 ablegen.

